

# Influenza bij ouderen : een onderzoek naar huisartsgeneeskundig belangrijke parameters voor de diagnostiek van en het vaccinatiebeleid bij influenza

Citation for published version (APA):

Govaert, T. M. E. (1994). *Influenza bij ouderen : een onderzoek naar huisartsgeneeskundig belangrijke parameters voor de diagnostiek van en het vaccinatiebeleid bij influenza*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Rijksuniversiteit Limburg. <https://doi.org/10.26481/dis.19940408tg>

## Document status and date:

Published: 01/01/1994

## DOI:

[10.26481/dis.19940408tg](https://doi.org/10.26481/dis.19940408tg)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

# HOOFDSTUK 13

## SAMENVATTING

Jaarlijks sterven in Nederland ongeveer 2000 mensen direct of indirect tengevolge van influenza of influenza-achtige ziekten. Vijfennegentig procent van deze sterfte valt in de leeftijdscategorie van 60 jaar en ouder. Een van de mogelijkheden om influenza en de gevolgen daarvan te voorkomen is vaccinatie. Er wordt echter nog vaak getwijfeld aan het nuttig rendement van influenzavaccinatie. Het doel van deze studie is het onderzoeken van de effectiviteit van de vaccinatie. De volgende vraagstellingen hebben wij getracht te beantwoorden:

- Wat is de incidentie van influenza?
- Wat is de vaccinatiegraad met betrekking tot influenza in de huisartspraktijk?
- Wat is de voorspellende waarde van het symptomenvancomplecx waarop de diagnose influenza wordt gesteld?
- Hoe lang is in het algemeen de ziekteduur ten gevolge van influenza?
- Wat zijn de bijwerkingen ten gevolge van influenzavaccinatie?
- Wat is de relatie tussen het niveau van antilichamen tegen influenza en het manifest worden van de ziekte?
- Wat is het rendement van influenzavaccinatie in termen van immuunrespons en preventie van de ziekte?

Het onderzoek bestaat uit een retrospectief (hoofdstuk 3), een prospectief observationeel (hoofdstuk 4) en een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde (RCT) studie (deel III).

Na een algemene inleiding (hoofdstuk 1) wordt in een historisch overzicht (hoofdstuk 2) de geschiedenis van het influenza-onderzoek beschreven. Door de steeds wisselende antigene structuur van het virus zal de noodzaak van onderzoek blijven bestaan.

Hoofdstuk 3 is een retrospectief onderzoek naar de incidentie van influenza en influenza-achtige ziekten uitgevoerd in een geassocieerde huisartspraktijk met 5746 patiënten. Alle patiënten ontvingen aan het einde van het griepseizoen 1990-1991 een vragenlijst. Aan de hand van deze vragenlijsten werd berekend dat afhankelijk van de toegepaste diagnosecriteria (peilstations in Nederland of International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2-defined)) de cumulatieve incidentie van influenza en influenza-achtige ziekten in de onderzoeksperiode 614/10.000 respectievelijk 856/10.000 bedroeg. Dit was drie respectievelijk vier maal het aantal dat door de peilstations werd opgegeven, 208/10.000. Deze onderrapportage kan veroorzaakt zijn door de methode van registreren van de peilstations: alleen contacten, geen registratie tijdens avonden, nachten en weekenden.

Hoofdstuk 4 beschrijft een in dezelfde praktijk uitgevoerde prospectieve studie naar een methode om een betere vaccinatiegraad van risicopatiënten te bereiken. In de onderzochte praktijk was 5,6% van de populatie als risicopatiënt bekend. Door middel van het opnieuw beoordelen van alle patiëntendossiers, het gebruik van de praktijkcomputer en de computer van de plaatselijke apotheker werd bij 11,6% van de praktijkpopulatie een verhoogd risico gevonden. Door jaarlijks alle bekende risicopatiënten schriftelijk op te roepen werd een vaccinatiegraad van 93% bereikt. In vergelijking met andere studies (8%-55%) is dit hoog. In de hoofdstukken 5 en 6 worden wat betreft de RCT de gebruikte onderzoeksmethoden en de algemene gegevens van de studiepopulatie uitvoerig beschreven. Van de deelnemers werd bij aanvang van de onderzoeksperiode tweemaal een veneus bloedmonster afgenomen met een tussenpauze van drie weken, waarbij direct na de eerste bloedafname de deelnemers gevaccineerd werden met vaccin of placebo volgens een randomisatieprotocol. Aan het einde van de onderzoeksperiode werd van alle deelnemers een laatste bloedmonster afgenomen. Een titerstijging van antilichamen in bloedmonster 2 ten opzichte van bloedmonster 1 wijst op een positieve immuunrespons op de vaccinatie. Een titer  $\geq 38$  en een 4-voudige titerstijging in bloedmonster 3 ten opzichte van bloedmonster 2 wijst op een influenza infectie. Aan de huisartsen werd gevraagd van de door hen geconsulteerde griepatiënten de relevante symptomen te registreren. Tevens werd tijdens dit contact en drie weken later zo mogelijk ook een bloedmonster afgenomen. Aan de deelnemers werd gevraagd aan het einde van de eerste observatieperiode (1 november 1991 tot 1 januari 1992) en tweede observatieperiode (1 januari 1992 tot 15 april 1992) een enquête in te vullen met onder andere vragen over bijwerkingen tengevolge van de vaccinatie, het eventueel doorgemaakt hebben van een griepisode en de symptomen die zich hierbij voordeden. Ook tussentijds konden de deelnemers een vragenlijst opsturen indien zij meenden griep te hebben. De criteria volgens welke door de peilstations in Nederland en de International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2-defined) de diagnose influenza of influenza-achtige ziekte (IAZ) wordt gesteld, werden gebruikt voor het evalueren van de enquêtelijsten.

De onderzoeksperiode bedroeg 5 maanden (1 november 1991 tot 15 april 1992). In totaal namen 34 huisartsen, verdeeld over 15 huisartspraktijken in de regio Zuid-Limburg, deel aan het onderzoek. De totale praktijkpopulatie bedroeg 68.988 patiënten. Patiënten jonger dan 60 jaar, patiënten behorende tot een risicogroep en patiënten die in verzorgings- of verpleegtehuizen verbleven werden uitgesloten. Van de 9907 overblijvende patiënten stemden 1838 patiënten toe in deelname: 869 mannen, 969 vrouwen, gemiddelde leeftijd 67 jaar (SD 6, mediaan 66, range 60-91 jaar). Van de deelnemers bleken er 185 in 1989 en 1990 gevaccineerd te zijn. Verder werd door 490 deelnemers alsnog een hartaandoening ( $n=249$ ), longaandoening ( $n=200$ ) of diabetes mellitus ( $n=41$ ) gemeld. Deze aandoeningen waren naar het oordeel van de huisarts niet van dien aard dat vaccinatie noodzakelijk was. De deelnemende huisartsen leken het begrip "risicopatiënt" verschillend te interpreteren. Om het effect van vaccinatie bij patiënten met een mogelijk verhoogd risico te beoordelen, werden de deelnemers ingedeeld in vier strata: hartaandoeningen, longaandoeningen, diabetes mellitus en overige aandoeningen of gezonde deelnemers. De deelnemers werden volgens deze stratificatie gerandomiseerd gevaccineerd met vaccin of placebo. Er werden 420 (45,3%) mannen en 507 (54,7%) vrouwen gevaccineerd. Placebo werd toegediend aan 449 (49,3%) mannen en 462 (50,7%) vrouwen. De vaccin- en placebogroep waren goed vergelijkbaar qua leeftijd, geslacht, potentiële risicostatus en het al of niet eerder gevaccineerd zijn. Van de 1838 deelnemers beëindigden 22 het onderzoek voortijdig; 13 uit de vaccingroep, 9 uit de placebogroep. De redenen van uitval vertoonden geen relatie met influenza of een influenza-achtige ziekte.

Met serologisch bewezen influenza als gouden standaard wordt in hoofdstuk 7 beschreven welk symptomencomplex de grootste voorspellende waarde voor de diagnose influenza had. Ook werd de validiteit van de diagnostische conclusie van de huisarts en die volgens

de criteria van de ICHPPC-2-defined en de peilstations nagegaan. De combinatie koorts, hoesten en acuut begin had de grootste voorspellende waarde bij het differentiëren tussen influenza en influenza-achtige ziekten (30,3%). De voorspellende waarde van de diagnostiek van de huisarts bedroeg 35% en die volgens de beide classificatiemethoden 24% (voor de peilstations) en 18% (voor de ICHPPC-2-defined). Het zou aan te bevelen zijn de huidige criteria van de ICHPPC-2-defined en de peilstations aan te passen in die zin dat men mag spreken van influenza indien van de symptomen acuut begin, hoesten, koude rillingen, koorts, algehele malaise, hoofdpijn, spierpijnen, rode keel of rhinitis en contact met influenza, minstens de volgende symptomen aanwezig zijn: koorts, hoesten en een acuut begin.

In hoofdstuk 8 wordt de ziekteduur van influenza-achtige ziekten bij ouderen beschreven. Oudere patiënten waren gemiddeld 7 dagen ziek tengevolge van influenza-achtige ziekten en onderbraken gedurende 4 dagen hun dagelijkse bezigheden. Er kon geen statistisch significant verschil gevonden worden wat betreft ziekteduur en periode van werkonderbreking tussen gevaccineerden en niet gevaccineerden, risico- en niet risicopatiënten, mannen en vrouwen en tussen patiënten met een influenza-achtige ziekte waarbij influenza serologisch wel of niet aanwezig was. Er werd geen steun gevonden voor de opvatting dat de ziekteduur tengevolge van griep stijgt met het ouder worden.

In hoofdstuk 9 wordt beschreven in welke mate de influenzavaccinatie bijwerkingen veroorzaakte. Van de gevaccineerden meldden 17,5% lokale bijwerkingen, van de niet gevaccineerden 7,3% ( $p < 0,001$ ). Bij systemische bijwerkingen was er geen statistisch significant verschil tussen gevaccineerden en niet gevaccineerden (11% versus 9,4%;  $p=0,34$ ). Risicopatiënten toonden een zelfde patroon. Mannen meldden duidelijk minder bijwerkingen dan vrouwen, zowel in de vaccin- als in de placebogroep. Onder deelnemers die reeds eerder gevaccineerd waren en deelnemers ouder dan 69 jaar werd minder verschil in de frequentie van bijwerkingen tussen vaccin- en placebogroep gevonden. Gezien het milde karakter van de bijwerkingen en de voorbijgaande aard ervan lijkt afzien van vaccinatie wegens kans op bijwerkingen niet terecht.

Hoofdstuk 10 beschrijft de grootte van de immuunrespons, na vaccinatie uitgedrukt in een geometrisch gemiddelde titer (GMT) en protection rate (PR: percentage deelnemers met een beschermende antilichaamtiter). Afhankelijk van de onderzochte stam werd een beschermende antilichaamtiter gevonden bij 43% tot 68% van de gevaccineerde deelnemers. Dit resultaat was statistisch significant ten opzichte van de placebogroep. Deelnemers die de voorafgaande twee seizoenen waren gevaccineerd toonden een geringere immuunrespons dan deelnemers die voor de eerste maal gevaccineerd werden. Toch bleek bij de eerder gevaccineerden die nu vaccin respectievelijk placebo ontvingen, in de vaccingroep statistisch significant minder frequent serologisch influenza voor te komen dan in de placebogroep (0,9% versus 5,1%). Kennelijk speelt behalve een humorale immuniteit, ook de cellulaire afweer een belangrijke rol bij het effect van influenzavaccinatie.

Hoofdstuk 11 beschrijft het effect van vaccinatie op het voorkómen van influenza. Vaccinatie gaf een risico reductie van 50% ten aanzien van de serologisch bevestigde diagnose en 17% indien de criteria van de ICHPPC-2-defined gehanteerd werden. Bij toepassing van de ICHPPC-2-defined-criteria worden veel patiënten "fout positief" gediagnostiseerd. Dit veroorzaakte een verdunning van het effect van vaccinatie. Van de 121 deelnemers, met serologisch bewezen influenza bleek van de 41 gevaccineerden 91% geen beschermende antilichaamtiter te hebben. Kennelijk was de vaccinatie bij deze deelnemers niet aangeslagen. Verder bleek dat van deze 121 slechts 54 (45%) deelnemers klinische verschijnselen vertoonden. Bij de overige 67 deelnemers (zonder symptomatologie) bleken er wel antilichamen tegen influenza aanwezig te zijn. De hoogte hiervan was kennelijk voldoende om het optreden van symptomen te voorkomen.

## SLOTCONCLUSIE

Het feit dat de incidentie van influenza en influenza-achtige ziekten hoger lijkt te zijn dan de officiële gegevens doen vermoeden, dat de vaccinatiegraad van de risicogroepen bij een goede organisatie en voorlichting aanzienlijk verhoogd kan worden, dat bijwerkingen ten gevolge van vaccinatie mild zijn, dat door vaccinatie de kans op het krijgen van influenza bij ouderen met 50% wordt gereduceerd en dat 95% van de mortaliteit tengevolge van influenza plaats vindt in de leeftijdsgroep van 60 jaar en ouder, pleit tezamen voor een optimalisering van de vaccinatiegraad met betrekking tot influenza bij ouderen.



## HOOFDSTUK 14

### SUMMARY

Every year approximately 2000 people die as a direct or indirect result of influenza or influenza-like illnesses. Ninety-five percent of these deaths occur in the age category sixty and older. One of the means to prevent influenza and its consequences is vaccination. However, the effectiveness of vaccination is still widely questioned. The objective of this investigation is to study the efficacy of vaccination. We have attempted to answer the following research questions:

- What is the incidence of influenza?
- What is the degree of vaccination in general practice with regard to influenza?
- What is the predictive value of the complex of symptoms on which the diagnosis of influenza is based?
- What is the general duration of illness as a result of influenza?
- What are the side effects of influenza vaccination?
- What is the relationship between the antibody titre against influenza and the manifestation of the illness?
- What is the efficacy of influenza vaccination in terms of immune response and illness prevention?

The study comprises a retrospective study (chapter 3), a prospective observational study (chapter 4) and a randomised double blind placebo controlled (RCT) trial (part III).

The general introduction (chapter 1) is followed by a historical overview of influenza research (chapter 2). As a result of the ever changing antigen structure of the virus, the need for research will always exist.

Chapter 3 covers a retrospective study of the incidence of influenza and influenza-like illnesses in an associated general practice with 5746 patients. All patients received a questionnaire at the end of the 1990-1991 influenza season. On the basis of the questionnaire, the cumulative incidence of influenza and influenza-like illnesses in the practice examined appeared to be 614/10,000 and 856/10,000, based on Dutch Sentinel-station criteria and International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2-defined) criteria respectively. These numbers were respectively three and four times higher than the number reported by the Dutch Sentinel stations, namely 208/10,000. This lower estimation may have been the result of the method of registration at the Sentinel stations: only registration of patient contacts, no registration during evenings, nights and weekends.

Chapter 4 describes a prospective study in the same general practice, in which the aim was to find a method to obtain a better degree of vaccination of risk patients. In the general prac-

tice under study, 5.6% of the population were known as risk patients. After re-evaluating all patient records and accessing the computer of the general practice and the local pharmacy, 11.6% of the patient population were found to have a higher risk. By annually sending a vaccination notice to all known risk patients, a vaccination rate of 93% was achieved. This is high in comparison to other studies (8-55%).

Chapters 5 and 6 provide a detailed description of the research methods used in the RCT and the general characteristics of the research population. At the start of the research period, two venous blood samples were taken from the participants at a three week interval. Immediately after the first sample was taken, participants were vaccinated with a vaccine "Griep vaccin PCH" (Fluvirin®) produced by Evans, England, or a placebo according to a randomisation protocol. At the end of the research period a final blood sample was taken from all participants. A titre increase in sample 2 relative to sample 1 indicates a positive immune response to the vaccination. A titre  $\geq 38$  and a four-fold titre increase in blood sample 3 relative to blood sample 2 indicates an influenza infection. The general practitioners were asked to record the relevant symptoms of the flu patients who had consulted them. When possible, blood samples were taken during this consultation and again three weeks later. Participants were asked to complete a questionnaire at the end of the first research period (1 November 1991 - 1 January 1992) and at the end of the second research period (1 January 1992 - 15 April 1992). The questionnaire included questions about the side effects of the vaccination, whether or not a flu episode was experienced and if so, what symptoms occurred. Participants could also fill in a questionnaire in the interim if they thought they had flu. The questionnaires were evaluated according to the criteria for diagnosing influenza or influenza-like illnesses used by the Sentinel stations in the Netherlands and by the International Classification of Health Problems in Primary Care (ICHPPC-2-defined).

The research period covered 5 months (1 November 1991 to 15 April 1992). In total, 34 general practitioners from 15 general practices throughout South Limburg participated in this study. The entire patient population comprised 68,988 patients. Patients younger than 60 years of age, patients belonging to a risk category and patients residing at retirement homes or nursing homes were excluded. Of the 9907 remaining patients, 1838 patients agreed to participate: 869 men, 969 women, average age 67 (SD 6, median 66, range 60-91 years of age). Of these patients, 185 had been vaccinated in 1989 and 1990. In addition, 490 patients reported a heart condition ( $n=249$ ), a lung condition ( $n=200$ ) or diabetes mellitus ( $n=41$ ). According to the general practitioners, these conditions did not require vaccination. The participating general practitioners appeared to interpret the concept 'risk patient' differently. To assess the effect of potentially risk status on the effect of vaccination we divided subjects into four categories: heart conditions, lung conditions, diabetes mellitus and other conditions or healthy. The participants were randomly vaccinated with vaccine or placebo according to this stratification. Four hundred and twenty (45.3%) men and 507 (54.7%) women were vaccinated. A placebo was administered to 449 men (49.3%) and 462 women (50.7%). The vaccine and placebo groups were similar with regard to age, gender, potential risk status and prior vaccination status. Of the 1838 participants, 22 withdrew before the end of the investigation: 13 from the vaccine group and 9 from the placebo group. The reason for withdrawing was not related to influenza or an influenza-like illness.

Chapter 7 describes the complex of symptoms that had the highest predictive value for the diagnosis of influenza, using serologically confirmed influenza as the golden standard. In addition, the validity of the diagnostic conclusion of the general practitioner and according to the criteria of the ICHPPC-2-defined and the Sentinel stations are examined. The combination of fever, coughing and an acute onset had the highest predictive value for differentiating between influenza and influenza-like illnesses (30.3%). The predictive value of the general practitioners' diagnostics was 35%, of the two classification systems 24% (Sentinel stations) and 18% (ICHPPC-2-defined). It is recommended that the present criteria of the ICHPPC-2-defined and the Sentinel stations be adjusted so that a diagnosis of influenza can

be made if, of the symptoms acute onset, coughing, chills, fever, total malaise, headaches, muscle aches, sore throat or rhinitis, and contact with influenza, at least the following symptoms are present: fever, coughing and an acute onset.

Chapter 8 describes the duration of illness as a result of influenza-like illnesses in elderly patients. On average, elderly patients were ill for 7 days and abstained from their daily activities for 4 days. No statistically significant difference was found with regard to the duration of illness and abstaining from work between vaccinated and non-vaccinated patients, potential risk and no-risk patients, men and women and between patients with an influenza-like illness with or without serological proof for influenza. No evidence was found to support the notion that the duration of illness increases as age increases.

Chapter 9 describes the degree to which influenza vaccination caused side effects. Of the subjects who were vaccinated, 17.5% reported local side effects; of the non-vaccinated subjects 7.3% reported side effects ( $p < 0.001$ ). For systemic side effects, no statistically significant difference was found between vaccinated and non-vaccinated subjects (11% versus 9.4%;  $p = 0.34$ ). A similar pattern was found for potential risk patients. In both the vaccine and the placebo group, men reported noticeably fewer side effects than women. Among participants who had been vaccinated before and among participants older than 69 years of age, the difference in the frequency of side effects between the vaccine and the placebo group was found to be smaller. In light of the mild and temporary nature of the side effects, it does not seem justified to abandon vaccination on the grounds of possible side effects.

Chapter 10 describes the extent of the immune response after vaccination, expressed in terms of a geometric mean titre (GMT) and a protection rate (PR: the percentage of participants with a protective antibody titre). Depending on the strain being studied, a protective antibody titre was found in 43% to 68% of the vaccinated participants. This result was statistically significant in relation to the placebo group. Subjects who had been vaccinated in the previous two seasons showed a lower immune response than those vaccinated for the first time. Nevertheless, serological influenza occurred significantly less often in the vaccine group than in the placebo group (0.9% versus 5.1%). In addition to humoral immunity, measured by the GMT and PR, cellular resistance also appears to play an important role in the effect of influenza vaccination.

Chapter 11 describes the effect of vaccination on the prevention of influenza. Vaccination resulted in a risk reduction of 50% with regard to serologically confirmed diagnosis and 17% if the criteria of the ICHPPC-2-defined were used. The ICHPPC-2-defined criteria are susceptible to a great deal of interference as a result of which many non-influenza cases are wrongly diagnosed. This dilutes the effect of vaccination. Of the 121 participants with serologically diagnosed influenza, 41 of the vaccinated subjects (91%) did not have a protective titre. Apparently, vaccination was not successful in these patients. Furthermore, of these 121 participants only 54 (45%) showed clinical symptoms. The remaining 67 participants (lacking symptomatology) did have antibodies against influenza. The antibody level was apparently high enough to prevent the symptoms from appearing.

## CONCLUSION

It is evident that the degree of vaccination against influenza among the elderly and risk groups should be optimized: firstly, the incidence of influenza and influenza-like illnesses appears to be higher than the official figures indicate; secondly, the degree of vaccination of risk patients can be substantially improved with good organisation and information; thirdly, the side effects of the vaccine are mild; lastly, in elderly people vaccination reduces the chance of contracting influenza by 50% and 95% of mortality as a result of influenza occurs in the age group 60 and older.